

本文引用:黄钧伟,马壮壮,齐同飞,邓晗薇,杨伟丽,朱镇华. 玉屏风散对肺气虚型变应性鼻炎豚鼠血清中 TSLP 及相关因子的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2022, 42(6): 906-910.

玉屏风散对肺气虚型变应性鼻炎豚鼠血清中 TSLP 及相关因子的影响

黄钧伟¹,马壮壮¹,齐同飞¹,邓晗薇²,杨伟丽²,朱镇华^{2*}

(1.湖南中医药大学,湖南长沙 410208;2.湖南中医药大学第一附属医院,湖南长沙 410007)

〔摘要〕目的 观察玉屏风散对肺气虚型变应性鼻炎豚鼠炎症反应的治疗效果及其机制。方法 将40只雄性豚鼠分为空白组、模型组、氯雷他定组及玉屏风散组,每组10只。通过烟熏+卵清蛋白注射致敏加滴鼻激发的方法,诱导建立肺气虚型变应性鼻炎模型。玉屏风散组每日给予4.52 g/kg玉屏风散,氯雷他定组每日给予0.903 mg/kg氯雷他定片,空白组与模型组给予等体积的0.9%氯化钠溶液。用药治疗15 d后,采用叠加量化法测定豚鼠用药前后鼻部症状评分;取鼻黏膜组织进行HE染色;采用ELISA法检测血清IgE、IL-4、IL-13、TSLP水平。结果 HE染色结果显示,模型组豚鼠鼻腔黏膜固有层出现大量淋巴细胞和嗜酸性粒细胞浸润,腺体增生和肥大,血管扩张和充血;玉屏风散组和氯雷他定组豚鼠鼻黏膜组织较模型组病理状况有所改善,炎性细胞浸润明显减轻,腺体增生少,结构基本完整。治疗前,与空白组相比,模型组鼻部症状评分明显升高($P<0.01$),血清IgE、IL-4、IL-13、TSLP表达水平均显著上升($P<0.01$);治疗后,玉屏风散组和氯雷他定组豚鼠相较于模型组的鼻部症状评分显著降低($P<0.01$),血清IgE、IL-4、IL-13、TSLP表达水平降低($P<0.05$)。结论 玉屏风散可明显缓解肺气虚型变应性鼻炎豚鼠症状,其途径可能是通过降低血清中TSLP的含量,抑制相关炎症因子表达,进而减轻鼻部症状。

〔关键词〕 变应性鼻炎;玉屏风散;中医;氯雷他定;Th1/Th2平衡

〔中图分类号〕 R285.5

〔文献标志码〕 A

〔文章编号〕 doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2022.06.006

Effect of Yupingfeng Powder on TSLP and related factors in the serum of guinea pigs model with allergic rhinitis with lung Qi deficiency syndrome

HUANG Junwei¹, MA Zhuangzhuang¹, QI Tongfei¹, DENG Hanwei², YANG Weili², ZHU Zhenhua^{2*}

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China;

2. The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China)

〔Abstract〕 Objective To explore the therapeutic effect and mechanism of Yupingfeng Powder on inflammatory response of allergic rhinitis guinea pigs with lung Qi deficiency syndrome. Methods Forty male guinea pigs were randomly divided into the blank group, the model group, the Yupingfeng Powder group and the loratadine group ($n=10$). The allergic rhinitis model of lung Qi deficiency syndrome was established by smoking+ovalbumin injection sensitization and nasal instillation stimulation, Yupingfeng Powder group was given 4.52 g/kg Yupingfeng Powder per day, loratadine group was given 0.903 mg/kg loratadine tablets per day, blank group and model group were given an equal volume of 0.9% sodium chloride solution. After 15 d of treatment, the nasal symptom score of guinea pigs before and after treatment was measured by superposition quantitative method; the nasal mucosa was taken for HE staining; the levels of serum IgE, IL-4, IL-13 and TSLP were detected by ELISA. Results HE staining results showed that a large number of lymphocytes and eosinophils infiltrated, nasal gland hyperplasia and hypertrophy, vasodilation and hyperemia

〔收稿日期〕 2022-03-05

〔基金项目〕 国家自然科学基金面上项目(81373699);湖南省自然科学基金项目(2020JJ44)。

〔第一作者〕 黄钧伟,男,硕士研究生,研究方向:中西医治疗耳鼻喉咽喉疾病研究。

〔通信作者〕* 朱镇华,男,硕士,教授,博士研究生导师,E-mail:zhenhua@163.com。

appeared in the model group. The nasal mucosal tissue of guinea pigs in the Yupingfeng Powder group and loratadine group improved compared with the pathological status of the model group, the inflammatory cell infiltration was significantly reduced, the glandular hyperplasia was small, and the structure was basically complete. Before treatment, compared with the blank group, the nasal symptom score of the model group was significantly increased ($P<0.01$), and the serum IgE, IL-4, IL-13, and TSLP levels were significantly increased ($P<0.01$). After treatment, nasal symptom scores of the Yupingfeng Powder group and loratadine group were significantly lower ($P<0.01$) and the levels of serum IgE, IL-4, IL-13, and TSLP were lower ($P<0.05$) compared with the model group.

Conclusion Yupingfeng Powder can effectively improve the symptoms of lung Qi deficiency guinea pigs with allergic rhinitis, which may be achieved by reducing the content of TSLP in serum, inhibiting the expression of related inflammatory factors, and then alleviating nasal symptoms.

[**Keywords**] allergic rhinitis; Yupingfeng Powder; traditional Chinese medicine; loratadine; balance of Th1/Th2

变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 是机体接触变应原 (过敏原) 后由免疫球蛋白 E (immunoglobulin E, IgE) 介导, 多种免疫细胞及炎症细胞共同参与的鼻黏膜非感染性炎症性疾病^[1]。近年来, AR 的发病率在全球范围内呈现增长趋势, 其发病率为 10%~40%^[2]。AR 引起的鼻部症状 (鼻塞、流鼻涕、鼻痒、打喷嚏等) 及其并发症, 既降低了患者的生活质量, 也加重了患者的经济负担^[3]。目前, 国际上对 AR 的主要临床治疗方案存在高复发性, 需要进一步提高和探讨^[4]。胸腺基质淋巴生成素 (thymic stromal lymphopoietin, TSLP) 最早在胸腺基质细胞中发现, 并在多项研究中证实其能升高 Th2 表达水平, 推测其与变态反应性疾病重要发病机制 Th1/Th2 的免疫失衡有着紧密联系^[5-6], 玉屏风散作为益气固表的经典方, 广泛应用于治疗肺气虚型 AR^[7]。朱镇华教授在临床中使用玉屏风散治疗肺气虚型 AR 患者多年, 发现玉屏风散能够明显缓解 AR 患者症状、减少并发症出现和病情复发概率, 治疗效果颇好^[8]。本实验通过建立肺气虚型 AR 豚鼠模型, 观察玉屏风散的治疗效果和其对 TSLP 及其相关因子水平的影响, 为治疗 AR 寻找新靶点, 也给玉屏风散的临床治疗提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 动物选择

英国种杂色豚鼠 (雄性) 40 只, 体质量 250~300 g, 由湖南中医药大学动物实验中心提供, 许可证号: SCXK (湘) 2020-0005, 并分笼饲养在湖南中医药大学动物中心实验室中, 常规饲料饮食饲养。本实验经过湖南中医药大学动物伦理委员会批准 (备案编号 LLBH-202007020001), 符合实验动物福利伦理原则。

1.2 实验药材

玉屏风散组成: 黄芪 20 g, 白术 20 g, 防风 10

g。中药饮片由湖南省中医药大学第一附属医院中药房提供, 氯雷他定片 (拜耳医药上海有限公司, 国药准字号: H10970410, 批号: JS08187)。

1.3 主要试剂

鸡卵清蛋白 (ovalbumin, OVA) (索莱宝生物公司, 批号: A8041); 氢氧化铝 (美国 Thermo 公司, 批号: PF201964); IgE ELISA 试剂盒 (批号: FY3700-A)、白介素-4 (interleukin 4, IL-4) ELISA 试剂盒 (批号: FY3692-A)、白介素-13 (interleukin 13, IL-13) ELISA 试剂盒 (批号: FY3735-A)、TSLP ELISA 试剂盒 (批号: FY6007-A) 均购自江苏菲亚生物科技有限公司; 乌拉坦 (美国 Sigma 公司, 批号: MF-CD00007966)。

1.4 主要仪器

Tianshi 988 洗板机 (北京拓普分析仪器有限公司); Rayto RT-6100 酶标仪 (深圳雷杜生命科学股份有限公司); TG16W 微量高速离心机 (长沙湘智离心机仪器有限公司); TGL16M 台式高速冷冻离心机 (上海卢湘仪离心机仪器有限公司); HT-111B 恒温摇床 (上海赫田科学仪器有限公司); AE1204 电子分析天平 (上海良平仪器仪表有限公司); XB220A 瑞士 PRECISA 电子分析天平 (深圳市朗普电子科技有限公司); 81-2 恒温磁力搅拌器 (北京世纪科信科学仪器有限公司)。

1.5 动物模型制备和评价方法

依据随机数字表法将 40 只豚鼠分为空白组、模型组、氯雷他定组、玉屏风散组, 每组 10 只。先通过 7 d 的适应性喂养期, 其中空白组不进行 AR 模型制备操作 (只在正常环境中喂养, 每日给予 0.9% 氯化钠注射液 2 mL 灌胃 1 次)。

模型组、氯雷他定组、玉屏风散组为造模组, 按烟熏+卵清蛋白注射致敏加滴鼻激发的方法诱导建立肺气虚型 AR 模型。

1.5.1 肺气虚型 AR 豚鼠模型制备 根据陈小野的烟熏法改良方法^[9], 建立实验动物肺气虚型模型。肺

气虚模型成功标准参照《实用中医证候动物模型学》^[9]。肺气虚型动物模型制备完成后第2天,依据相关文献进行AR豚鼠模型的制备^[10-11]。在强化致敏操作结束,豚鼠休息1周后,给予豚鼠1% OVA生理盐水溶液滴鼻达到鼻腔局部激发目的,每侧鼻孔40 μ L/次,每日1次,共7 d。

1.5.2 肺气虚型AR豚鼠模型制备评价 肺气虚模型成功标准参照《实用中医证候动物模型学》及其他相关研究^[9-10]。观察记录动物宏观表征,包括活动状况、精神状态、饮食情况、毛发等情况。肺气虚型豚鼠常见症状:豚鼠出现精神萎靡(神疲乏力)、蜷足抱团活动力差(恶风畏寒)、进食量减少、声音轻微、口鼻分泌物增多清稀、反应迟钝、毛发枯槁零乱等。

在最后1次鼻腔局部激发用药后30 min内,观察豚鼠挠鼻、打喷嚏、流涕症状表现。根据赵秀杰等^[12]的症状叠加量化计分标准进行评分。鼻痒:轻轻擦鼻计1分;频繁抓鼻计2分;抓鼻、面不止,到处蹭计3分。打喷嚏数:1~3个计1分,4~10个计2分,11个以上计3分。流鼻涕:流至鼻前孔计1分,超过鼻前孔计2分,流涕不止计3分。当其行为学总评分>5分时则造模成功。

1.6 给药方式

给药方法采取灌胃给药,给药剂量依据人临床用药用量换算,以60 kg人为标准,按照体表面积-剂量换算法计算豚鼠用药剂量,玉屏风散给药剂量为4.52 g/(kg·d),氯雷他定片给药剂量为0.903 mg/(kg·d)。其余两组豚鼠(空白组与模型组)喂予等量的0.9%氯化钠溶液,连续治疗15 d,每日分2次给药。

1.7 ELISA法测定豚鼠血清中IgE、IL-4、IL-13、TSLP含量

豚鼠经10%的乌拉坦麻醉后,通过心脏取血法收集豚鼠新鲜血液至无抗凝采血管中,室温下静置1 h后,离心(3500 r/min,10 min,离心半径7 cm)取上清液,-20 $^{\circ}$ C保存等待,用酶联免疫吸附试验测定IgE、IL-4、IL-13及TSLP的水平。

1.8 HE染色观察鼻黏膜组织形态

豚鼠断头处死,迅速剥离鼻骨附近皮肤后,打开双鼻腔,取下鼻中隔并分离两侧鼻中隔黏膜,平铺于硬纸片上,放入4%多聚甲醛溶液固定,经石蜡包埋切片,用HE染色,光镜下观察其病理组织形态。

1.9 统计方法

应用SPSS 23.0统计学软件进行统计分析,计量资料以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,当统计数据服从正态分布且方

差齐时,两组间比较用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用LSD法, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义, $P<0.01$ 为差异有显著统计学意义。

2 结果

2.1 豚鼠行为学评价

经肺气虚型动物模型造模后,与空白组相比,造模的豚鼠出现进食量减少,精神萎靡,叫声减弱,偶尔可闻咳嗽声,鼻孔有清稀分泌物流出,毛发枯槁无光且易脱落等表现,表示肺气虚型豚鼠模型已经造模成功。用药治疗后,玉屏风散组和氯雷他定组豚鼠相较于模型组毛发相对光泽、活动增加、咳嗽与搔抓口鼻部次数减少、鼻孔分泌物减少,两组间未见明显差异。

治疗前,与空白组比较,模型组豚鼠鼻部症状评分明显升高($P<0.01$)。经过治疗后,与模型组比较,氯雷他定组、玉屏风散组评分显著降低($P<0.01$)。与治疗前比较,氯雷他定组和玉屏风散组治疗后的评分降低($P<0.05$);氯雷他定组和玉屏风散组评分差异无统计学意义($P>0.05$)。详见表1。

表1 各组豚鼠鼻部症状评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	n	鼻部症状评分	
		治疗前	治疗后
空白组	9	2.44 \pm 1.13	3.11 \pm 0.60
模型组	7	5.86 \pm 1.35 [#]	6.43 \pm 1.27 [#]
氯雷他定组	8	6.25 \pm 1.58 [#]	4.38 \pm 1.51 ^{△△*}
玉屏风散组	8	6.38 \pm 1.19 [#]	4.63 \pm 1.30 ^{△△**}

注:与空白组比较,[#] $P<0.05$,^{**} $P<0.01$;与模型组比较,^{△△} $P<0.01$;与治疗前比较,^{*} $P<0.05$ 。

2.2 各组鼻黏膜组织病理变化

空白组豚鼠鼻腔黏膜上皮结构较整齐,有少量嗜酸性粒细胞。模型组豚鼠鼻腔黏膜固有层出现大量淋巴细胞和嗜酸性粒细胞浸润,腺体增生和肥大,血管扩张和充血。玉屏风散组和氯雷他定组相较模型组病理状况有所改善,氯雷他定组腺体增生少,仅有少量嗜酸性粒细胞;玉屏风散组炎性细胞浸润明显减轻,腺体增生少,结构基本完整。详见图1。

2.3 各组豚鼠血清IgE、IL-4、IL-13及TSLP表达水平比较

与空白组相比,模型组血清IgE、IL-4、IL-13、TSLP表达水平均显著上升($P<0.01$)。与模型组比较,氯雷他定组和玉屏风散组血清IgE、IL-4、IL-13、

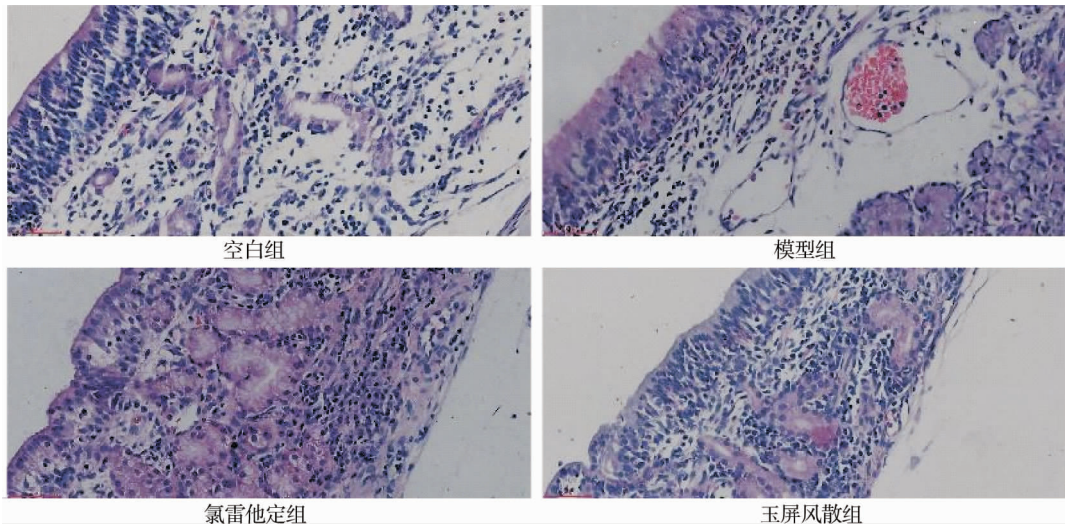


图1 各组豚鼠鼻黏膜组织 HE 染色结果($\times 400$)

TSLP 表达水平均降低($P < 0.05$)。氯雷他定组和玉屏风散组血清 IgE、IL-4、IL-13、TSLP 表达水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。详见表 2。

表 2 各组豚鼠血清 IgE、IL-4、IL-13、TSLP 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IgE/(mg·mL ⁻¹)	IL-4/(pg·mL ⁻¹)	IL-13/(pg·mL ⁻¹)	TSLP/(pg·mL ⁻¹)
空白组	9	86.25±16.75	33.03±5.78	23.60±5.97	138.52±17.76
模型组	7	171.73±33.83 ^{##}	45.55±6.88 ^{##}	41.22±5.82 ^{##}	167.29±27.84 ^{##}
氯雷他定组	8	128.87±28.77 ^{*Δ}	38.95±3.69 ^{*Δ}	30.13±5.78 ^{*Δ}	139.13±19.40 ^Δ
玉屏风散组	8	120.26±22.61 ^{*Δ}	37.00±6.23 ^Δ	25.24±5.22 ^Δ	138.75±25.90 ^Δ

注:与空白组比较,* $P < 0.05$,^{##} $P < 0.01$;与模型组相比,^Δ $P < 0.05$ 。

3 讨论

中医认为 AR 的病因病机多为肺、脾、肾三脏虚损,其中由于肺脏亏损导致的肺气虚型最为常见。肺主宣发,外合皮毛,肺气虚则卫气不固表,腠理疏松,风寒外邪乘虚而入,肺失清肃,导致疾病的发生。玉屏风散由黄芪、白术、防风组成。黄芪作为君药,温补肺脾之气的同时益气固表;白术健脾益气为臣药;再佐以防风走表而散风邪,合黄芪、白术以扶正祛邪。全方固表而不留邪,祛邪而不伤正,有补中寓疏、散中寓补之意。实验发现^[13-14],玉屏风散能够上调 AR 小鼠鼻腔灌洗液中 IL-10、TGF- β 1 的细胞因子表达水平,抑制 AR 大鼠血浆中 GATA-3 表达水平,提高 T-bet 表达水平,从而达到治疗效果。临床上,玉屏风散在肺气虚型变应性疾病的防治方面发挥可靠和稳定的效果^[15]。玉屏风散既可以提高患者生活质量,也可避免机体在持续激素治疗过程中产生的不良反应(如鼻出血、咽炎、咳嗽、头疼等)^[16-17]。

现代病理学认为,AR 是特异性个体接触变应

原后,由 IgE 介导的鼻黏膜非感染性炎症性疾病^[18-19]。其中 Th2 免疫反应占优势,而导致的 Th1/Th2 免疫失衡被认为是诱发 AR 的主要发病机制^[20]。将 Th1/Th2 免疫失衡和中医病因病机进行关联研究,寻找抑制 Th2 免疫反应、调节体内 Th1/Th2 免疫失衡的治疗靶点,将利于 AR 患者的治疗。最近的研究表明,TSLP 是一种类 IL-17 细胞因子,在变应性疾病中高表达,并能升高 Th2 表达水平,与 Th1/Th2 的失衡有着紧密联系,是变应性疾病的重要启动因子^[21]。TSLP 促进髓样树突状细胞(myeloid dendritic cells, mDCs)释放的 OX40L,OX40L 调控 Th1、Th2 细胞的分化活动,在触发 Th2 型免疫应答的过程中起到关键作用^[22]。TSLP-OX40L 信号通路可能是治疗变应性疾病的潜在分子机制。Th2 细胞分泌的 IL-4 和 IL-13 是 AR 发病过程中的重要炎症因子^[23]。IL-4 是 IgE 同型转换因子,可以诱导免疫球蛋白类转换为 IgG 和 IgE,提供 B 细胞的活化信号,合成 IgE 抗体,IgE 抗体与肥大细胞的结合会导致炎症介质的释放和浸润鼻黏膜,从而引起鼻塞、打喷嚏、流涕等 AR 的临床症状。IL-13 在加剧气道高反应、嗜酸性粒细胞的活化和募集以及黏液纤毛分化等活动中拥有重要地位。同时 IL-4 和 IL-13 能作为反映 Th2/IgE 介导的免疫性疾病较为稳定的分子标志物^[24-25]。所以,能把降低 IL-4、IL-13 含量,减少 IgE 合成视作是防治 AR 的重要途径之一^[26]。综上所述,细胞因子 TSLP、IL-4、IL-13 在 AR 中起着重要作用。

本研究证明,玉屏风散能够有效缓解肺气虚型 AR 豚鼠的鼻部症状。HE 染色结果充分证明,玉屏风散能够明显降低肺气虚型 AR 豚鼠鼻黏膜水肿程度,减轻鼻黏膜炎性细胞浸润。同时,实验结果显示,

与空白组相比,肺气虚型 AR 模型组豚鼠血清中 IgE、IL-4、IL-13、TSLP 表达水平增高($P<0.01$),说明肺气虚型 AR 发病过程中 TSLP 及其相关炎性因子会被激活。与模型组相比,给予玉屏风散、氯雷他定片干预后,IgE、IL-4、IL-13、TSLP 表达水平呈下降趋势($P<0.05$)。因此可以推测,玉屏风散能够通过抑制豚鼠血液中 TSLP 及 Th2 型免疫失衡反应相关因子 IgE、IL-4、IL-13 的表达水平,从而调节 Th1/Th2 失衡,缓解鼻部变应性炎症反应,达到治疗肺气虚型 AR 的目的。

本实验不足之处:本次实验中药组缺少多剂量组比较,且在治疗肺气虚型 AR 的过程中,玉屏风散相较于氯雷他定片等西药能否进一步维持疾病的稳态并减少其复发,需要进一步的实验研究。

参考文献

- [1] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组.中国变应性鼻炎诊断和治疗指南(2022年,修订版)[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2022,57(2):106-129.
- [2] 王孟,郑铭,王向东,等.中国过敏性鼻炎流行病学研究进展[J].中国耳鼻咽喉头颈外科,2019,26(8):415-420.
- [3] 邱昌余,崔昕燕,程雷.固有免疫和适应性免疫在变应性鼻炎发病中的作用机制[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2019,33(1):28-35.
- [4] 宋家薇,欧阳里知,方倩,等.扶阳罐联合鼻三针治疗肺气虚寒型鼻鼾的疗效观察[J].湖南中医药大学学报,2021,41(12):1891-1895.
- [5] 许江涛,张丽娟,霍宇航,等.黄芪多糖对肺气虚型变应性鼻炎大鼠 TSLP、OX40L mRNA 表达的影响[J].广州中医药大学学报,2020,37(9):1747-1752.
- [6] LAI J F, THOMPSON L J, ZIEGLER S F. TSLP drives acute TH2-cell differentiation in lungs[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2020, 146(6): 1406-1418.
- [7] 黄河银,张蓝之,张勤修,等.两种优势配伍方法治疗常年性变应性鼻炎的疗效观察[J].中华中医药杂志,2019,34(10):4938-4941.
- [8] 高槐,朱镇华.益气固表法指导治疗小儿鼻鼾验案举隅[J].亚太传统医药,2020,16(3):93-95.
- [9] 陈小野.实用中医证候动物模型学[M].北京:北京医科大学,中国协和医科大学联合出版,1993.
- [10] 曾斌.初探肺气虚寒型变应性鼻炎大鼠病证结合模型的建立及其对大鼠病理、免疫功能的影响[D].成都:成都中医药大学,2017.
- [11] 苗明三,项丽玲,苗艳艳.变应性鼻炎动物模型制备规范(草案)[J].中草药,2018,49(1):50-57.
- [12] 赵秀杰,董震,杨占泉,等.鼻超敏反应实验模型的建立[J].中华耳鼻咽喉科杂志,1993(1):17-18,58-59,63.
- [13] 周才杰,王文娜,赵九洲,等.玉屏风散对变应性鼻炎小鼠调节性 T 细胞的影响[J].中药材,2020,43(8):1994-1997.
- [14] 陈宇,张国庆,曾屹生,等.玉屏风散对肺气虚型变应性鼻炎转录因子 T-bet/GATA-3 表达的影响[J].福建中医药,2021,52(3):27-29,32.
- [15] 马凯,刘颖,康素刚,等.玉屏风散制剂的药学实验及临床应用进展研究[J].现代中西医结合杂志,2020,29(5):565-570.
- [16] 耿利娜,薛征.玉屏风散临床运用及药理研究进展[J].山东中医杂志,2020,39(12):1369-1374.
- [17] 李全生,魏庆宇.变应性鼻炎临床实践指南:美国耳鼻咽喉头颈外科学会推荐[J].中国耳鼻咽喉头颈外科,2015,22(9):482-486.
- [18] TOKUNAGA T, NINOMIYA T, KATO Y, et al. The significant expression of TRPV3 in nasal polyps of eosinophilic chronic rhinosinusitis[J]. *Allergology International*, 2017, 66(4): 610-616.
- [19] JORDAKIEVA G, JENSEN-JAROLIM E. The impact of allergen exposure and specific immunotherapy on circulating blood cells in allergic rhinitis[J]. *World Allergy Organization Journal*, 2018, 11(1): 19.
- [20] 许江涛,张丽娟,谢淑莹,等.黄芪多糖对变应性鼻炎大鼠 Th1/Th2 免疫平衡的影响[J].时珍国医国药,2020,31(11):2613-2616.
- [21] MOUSA A M, ALMATROUDI A, ALWASHMI A S, et al. Thyme oil alleviates Ova-induced bronchial asthma through modulating Th2 cytokines, IgE, TSLP and ROS[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2021, 140: 111726.
- [22] YAO F, YUAN Q, SONG X D, et al. Yupingfeng Granule improves Th2-biased immune state in microenvironment of hepatocellular carcinoma through TSLP-DC-OX40L pathway[J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2020, 2020(6): 1-10.
- [23] CHOI S P, OH H N, CHOI C Y, et al. Oral administration of *Lactobacillus plantarum* CJLP133 and CJLP243 alleviates birch pollen-induced allergic rhinitis in mice[J]. *Journal of Applied Microbiology*, 2018, 124(3): 821-828.
- [24] WEINSTEIN S F, KATIAL R, JAYAWARDENA S, et al. Efficacy and safety of dupilumab in perennial allergic rhinitis and comorbid asthma[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2018, 142(1): 171-177.
- [25] ESCHENBACHER W, STRAESSER M, KNOEDDLER A, et al. Biologics for the treatment of allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis, and nasal polyposis[J]. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 2020, 40(4): 539-547.
- [26] BOUSQUET J, KHALTAEV N, CRUZ A A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen)[J]. *Allergy*, 2008, 63(Suppl 86): 8-160.